

(11)Publication number : 08-081366

(43)Date of publication of application : 26.03.1996

(51)Int.Cl. A61K 31/135

A61K 31/135

A61K 31/135

(21)Application number : 07-172011 (71)Applicant : MITSUBISHI CHEM CORP

(22)Date of filing : 07.07.1995 (72)Inventor : TOBE AKIHIRO
TANAKA TADASHI
TAMURA TOMOKO

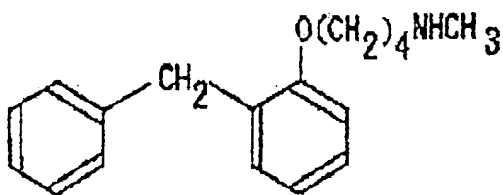
(30)Priority

Priority number : 06159866 Priority date : 12.07.1994 Priority country : JP

(54) THERAPEUTIC AGENT FOR HYPERKINETIC DISORDER

(57)Abstract:

PURPOSE: To prepare a therapeutic agent useful for treating children's hyperkinetic disorders and containing 2-(4-methylaminobutoxy)diphenylmethane as an effective ingredient.



CONSTITUTION: This therapeutic agent for hyperkinetic disorders contains a compound expressed by the formula, a hydrated derivative thereof or a salt thereof as an effective ingredient. The agent is formulated for a nonoral administration such as an injection, a drop, a suppository, an inhalant, a plaster, etc., by adding other usual additives if needed. The

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-81366

(43) 公開日 平成8年(1996)3月26日

| | | | | |
|---------------------------|-------|---------|-----|--------|
| (51) Int.Cl. ⁸ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
| A 6 1 K 31/135 | A A B | 9455-4C | | |
| | A A A | | | |
| | A A M | | | |

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平7-172011

(22) 出願日 平成7年(1995)7月7日

(31) 優先権主張番号 特願平6-159866

(32) 優先日 平6(1994)7月12日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000005968

三菱化学株式会社

東京都千代田区丸の内二丁目5番2号

(72) 発明者 戸部 昭広

東京都千代田区丸の内二丁目5番2号 三

菱化学株式会社医薬カンパニー内

(72) 発明者 田中 唯司

東京都千代田区丸の内二丁目5番2号 三

菱化学株式会社医薬カンパニー内

(72) 発明者 田村 智子

東京都千代田区丸の内二丁目5番2号 三

菱化学株式会社医薬カンパニー内

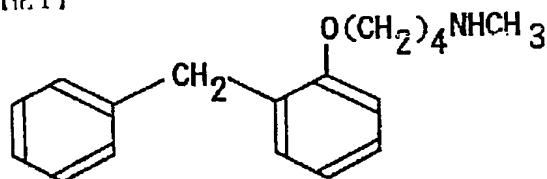
(74) 代理人 弁理士 長谷川 暁司

(54) 【発明の名称】 多動性障害治療剤

(57) 【要約】

【構成】 下記の式：

【化1】



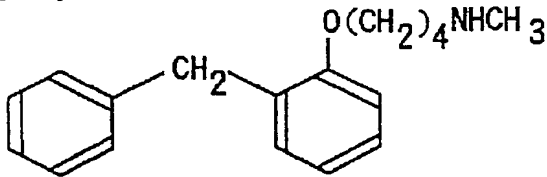
で示される 2-(4-メチルアミノブトキシ) ジフェニルメタン、その水和物、または薬理学的に許容されるそれらの塩を有効成分として含む多動性障害治療剤。

【効果】 小児の多動性障害 (Hyperkinetic disorder) の治療およびその病態の軽減に高い有効性を示し、かつ安全性も高いので有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記の式：

【化 1】



で示される 2-(4-メチルアミノプトキシ) ジフェニルメタン、その水和物、または薬理的に許容されるそれらの塩を有効成分として含む多動性障害治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、小児疾患である多動性障害の治療に有用な多動性障害治療剤に関するものである。

【従来の技術】多動性障害 (Hyperkinetic disorder : 注意欠陥・多動障害とも呼ばれる) は小児に発症する疾患の一つである。この疾患は、注意障害、活動性障害、および衝動性異常の 3 症状を伴うことを特徴としており、自閉症等の広汎性発達障害や躁鬱病、不安障害とは区別されている。

【0002】多動性障害の原因については、周産期の脳障害、遺伝、中枢のノルエピネフリン系の異常、あるいは鉛中毒等の種々の原因説が唱えられているが、正確な原因は未だ不明である。この疾患は 6 歳以前の小児に発症し、病態である多動そのものは年齢とともに落ち着く傾向がある。しかしながら、非行等の問題を残すことも多いので早期に十分な治療を行う必要がある。従来、この疾患の治療には主として療育法が採用されており、患者に対し精神療法、行動療法、感覚統合療法等を行い、適切な社会生活ができるように訓練することが行われている。また、多動性障害に対する適応を取得していないハロペリドールやメチルフェニデート等の薬剤を用いて医師が経験的あるいは試験的な薬物療法を行う場合もある。しかしながら、これらの薬剤はいずれも多動性障害に対する有効性が定かではなく、副作用が強いという問題を有していた。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】従って本発明は、多動性障害に対して有効な薬物療法を可能にする治療剤の提供を目的としている。また本発明の目的は、副作用が軽減された多動性障害の治療剤を提供することを目的としている。

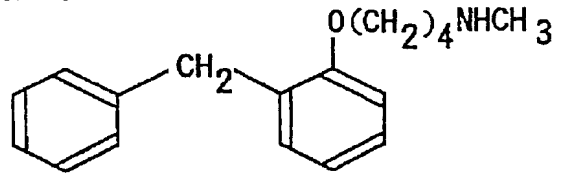
【課題を解決するための手段】本発明者は、2-(4-メチルアミノプトキシ) ジフェニルメタン (特公平 60-6349 号公報) が、小児の多動性障害の治療に有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0004】本発明の多動性障害治療剤の有効成分であ

る 2-(4-メチルアミノプトキシ) ジフェニルメタンは、抗うつ作用を有することが報告されているほか (特公平 60-6349 号公報)、脳卒中などの脳内器質性障害に起因する精神機能症状の改善・治療剤として有用であることが知られている (特公平 2-33689 号公報)。2-(4-メチルアミノプトキシ) ジフェニルメタン塩酸塩を有効成分とする薬剤 (一般名「塩酸ピフェメラン」) は臨床に供されており、脳神経機能改善 (効能・効果：脳梗塞後遺症、脳出血後遺症に伴う意欲低下、情緒障害の改善) を目的とする治療に用いられている。

【0005】本発明によれば、下記の式 (I)：

【化 2】



で示される 2-(4-メチルアミノプトキシ) ジフェニルメタン、その水和物、または薬理的に許容されるそれらの塩を有効成分として含む多動性障害治療剤が提供される。

【0006】本発明の治療剤の適用対象となる多動性障害は下記の基準に合致するものである。

【診断基準】その小児の年齢や発達段階を考慮したうえで、家庭において注意障害、活動性障害、及び衝動性異常が明らかにあり、次の (1) ~ (2) が認められること。

(1) 次の注意障害のうち少なくとも 3 項に該当すること：

- (a) 自発的活動性の持続が短い；(b) 遊びが終わる前に立ち去ってしまうことが多い；(c) 次から次に活動を替える；(d) 大人から指示された作業に対して著しく持続性を欠く；(e) 宿題や指示された読書などの学習中にみられる著しい注意力散漫；

【0007】(2) 加えて、次の活動性の障害のうち少なくとも 2 項に該当すること：

- (a) 不適切な状況で、特に絶えず過度に走り回ったり、よじ登ったりして、じっとしていられない様子が見られる；(b) 自発的な活動中、特に過度にもじもじそわそわする；(c) おとなしくしているべき状況で、特に過度に動きが多い (例：食事時、旅行、訪問、教会)；(d) 教室内で、または着席しておくべき他の状況で、離席することが多い；

【0008】さらに上記の診断基準に加えて、(3) 注意と活動性の異常が学校や保育所、または診断場面で認められること、(4) 広汎性発達障害、躁病性や鬱病性の気分障害、または不安障害の診断基準を満たさないこと、(5) 6 歳以前の発症で少なくとも 6 カ月以上持続すること、(6) IQ は 50 以上であることが考慮される。

【0009】本発明の多動性障害治療剤に含有される上

記の式 (I) の化合物は、特公昭60-6349号公報の実施例 1、あるいは特公平 2-33689号公報第 4~5 欄に記載された方法により容易に製造することができる。本発明の多動性障害治療剤の有効成分としては、遊離形態の上記化合物を用いてもよいが、その任意の水和物、あるいは上記化合物またはその任意の水和物の生理的に許容される酸付加塩を用いることもできる。

【0010】薬理学的に許容される酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の鉱酸塩、あるいは、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、10-カンファースルホン酸塩等の有機酸塩を挙げることができる。これらのうち、上記化合物の塩酸塩を用いることが好ましい。なお、塩酸塩は一般名「塩酸ピフェメラン」として临床上使用されている物質である。

【0011】本発明の多動性障害治療剤の投与形態は特に制限されず、経口的・非経口的に投与することができる。好ましくは、経口的に投与すればよい。本発明の多動性障害治療剤として有効成分である式 (I) の化合物をそのまま用いてもよいが、通常は、有効成分である式 (I) の化合物に対して、必要により、薬理学的、製剤学的に許容しうる添加物を加えて、当業者に周知な形態の製剤として提供されるべきである。薬理学的、製剤学的に許容しうる添加物としては、例えば、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし溶解補助剤、等張化剤、pH調節剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を用いることができる。

【0012】経口投与に適する製剤の例としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤、又はシロップ剤等を挙げることができる。非経口投与に適する製剤としては、例えば、注射剤、点滴剤、坐剤、吸入剤、又は貼付剤等を挙げることができる。

【0013】経口投与、あるいは経皮又は経粘膜投与に適する製剤には、薬理学的、製剤学的に許容しうる添加物として、例えば、ブドウ糖、乳糖、D-マンニトール、デンプン、又は結晶セルロース等の賦形剤；カルボキシメチルセルロース、デンプン、又はカルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤又は崩壊補助剤；ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、又はゼラチン等の結合剤；ステアリン酸マグネシウム又はタルク等の滑沢剤；ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、ポリ

製剤例 1

| | | |
|------------------|-------------|-------|
| 2-(4-メチルアミノブトキシ) | ジフェニルメタン塩酸塩 | 100 g |
| マンニト | | 300 g |
| コーンスターチ | | 450 g |
| 乳糖 | | 300 g |

エチングリコール又は酸化チタン等のコーティング剤；ワセリン、流動パラフィン、ポリエチレングリコール、ゼラチン、カオリン、グリセリン、精製水、又はハードファット等の基剤を用いることができる。また、フロン、ジエチルエーテル、又は圧縮ガス等の噴射剤；ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、メチルセルロース、ポリイソブチレン、ポリブテン等の粘着剤；木綿布又はプラスチックシート等の基布等の製剤用添加物を用いて製剤を製造してもよい。

【0014】注射あるいは点滴用に適する製剤には、注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール等の水性あるいは用時溶解型注射剤を構成しうる溶解剤又は溶解補助剤；ブドウ糖、塩化ナトリウム、D-マンニトール、グリセリン等の等張化剤；無機酸、有機酸、無機塩基又は有機塩基等のpH調節剤等の製剤用添加物を添加してもよい。

【0015】なお、上記の式 (I) の化合物を有効成分とする脳神経機能改善剤が、既に臨床において使用されている（一般名「塩酸ピフェメラン」：それぞれ「アルナート」および「セレポート」の薬剤名で藤沢薬品工業株式会社およびエーザイ株式会社から販売されている）ので、本発明の多動性障害治療剤として上記市販製剤をそのまま用いてもよい。

【0016】本発明の多動性障害治療剤の投与量は特に制限されず、投与形態、小児の年齢や体重、症状等に応じて適宜選択すればよい。例えば、成人一日あたりの経口投与量（有効成分量）を約 5~300 mg、好ましくは約 50~200 mg、特に好ましくは 150 mg として小児経口投与量を換算することができる。本発明の多動性障害治療剤は 1 日あたり 1 回もしくは数回に分けて投与してもよく、投与期間は小児の年齢、症状の改善度等に応じて任意に定めることができる。なお、本発明の多動性障害治療剤の有効成分である 2-(4-メチルアミノブトキシ)ジフェニルメタンは極めて安全性が高い物質であり、その急性毒性値は特公平 2-33689号公報の表 1 に記載されている。本発明の多動性障害治療剤は小児に対する適用を目的としているので、本発明の多動性障害治療剤の安全性が高いことは、極めて有利な性質であることが当業者に容易に理解されよう。

【0017】

【実施例】

製剤例

本発明の多動性障害治療剤の製剤例を以下に示すが、本発明の治療剤の剤型はこれらの例に限定されることはない。

| | |
|--|------|
| 5 | 6 |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 38 g |
| ステアリン酸カルシウム | 12 g |
| 常法にしたがって上記成分を混和し、1個 120 mg のカプセルを製造する。 | |
| * 【0018】 | |

製剤例2

| | |
|---|-------|
| 2-(4-メチルアミノブトキシ) ジフェニルメタン塩酸塩 | 100 g |
| コーンスターチ | 200 g |
| 乳糖 | 500 g |
| カルボキシメチルセルロースカルシウム | 150 g |
| ポリビニルピロリドン | 75 g |
| タルク | 75 g |
| 微結晶セルロース | 250 g |
| 常法にしたがって上記成分を混和し、顆粒状とし、圧縮成型して1錠 120 mgの錠剤を製造する。 | |
| ※ 【0019】 | |

製剤例3

| | |
|------------------------------|---------|
| 2-(4-メチルアミノブトキシ) ジフェニルメタン塩酸塩 | 50 mg |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 4 mg |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース | 50 mg |
| クエン酸ナトリウム | 50 mg |
| サッカリンナトリウム | 3 mg |
| 白糖 | 適量 |
| コーンスターチ | 29 mg |
| D-マンニトール | 67 mg |
| モノステアリン酸グリセリン | 200 mg |
| オイドラギット L-30055 | 71 mg |
| マクロゴール 6000 | 7 mg |
| タルク | 21 mg |
| ラウリル硫酸ナトリウム | 微量 |
| 香料 | 微量 |
| | 1000 mg |

常法にしたがって上記成分を混和し、ドライシロップ剤を製造する。

★ 【0020】

製造例4

| | |
|------------------------------|---------|
| 2-(4-メチルアミノブトキシ) ジフェニルメタン塩酸塩 | 50 mg |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 70 mg |
| トウモロコシデンプン | 50 mg |
| D-マンニトール | 適量 |
| アミノアルキルメタアクリレートコポリマー E | 85 mg |
| タルク | 60 mg |
| ステアリン酸カルシウム | 5 mg |
| | 1000 mg |

常法にしたがって上記成分を混和し、顆粒剤を製造する。

【0021】臨床試験例

医師により多動性障害と診断された3名の患者に塩酸ピフェメランを12週間にわたり投与した。投薬量は3~6 mg/kg/日とした。

例1

10歳11か月、IQ85の男児。双胎による低体重出産と重症黄疸の出産歴異常があった。多動、情緒障害、及び

家庭内暴力を主訴とし、その全般重症度は「極めて重症」であった。12週の投薬終了後、重症度は「軽症」まで改善し、攻撃的な面や注意散漫な点はわずかに残るものの、多動や情緒の不安定は消失した。投薬開始直後に2日間頭痛を訴えたが、症状は軽く、無処置にて消失した。担当医は「有用」な薬剤と判定した。

【0022】例2

6歳5か月、IQ51の男児。予定日より5週の早産で出生時仮死および重症黄疸があった。主訴は多動、集中

7

困難、衝動性、不眠、及び過覚醒傾向であり、全般重症度は「極めて重症」であった。12週投薬後に「軽症」まで改善した。特に多動と注意散漫に著効を示した。

例 3

4歳6か月、IQ 60～70の男児。妊娠、出産時期の異常は特になかった。言葉がうまく使えない、多動で落ち着きがないことを主訴としており、症状は多動、注意散漫が重症であった。4週間の服薬で全般重症度が「重

8

症」から「軽症」にまで改善し、12週間の投薬終了までに情緒不安定や不器用等の周辺症状も改善した。また、保母や友達、祖母との接触も自ら積極的に行うようになった。

【0023】

【発明の効果】本発明の治療剤は、多動性障害の治療およびその病態の軽減に高い有効性を示し、かつ安全性も高いので、小児の多動性障害の治療に有用である。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)